

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Heparininduzierte

Schwangerschaftsosteoporose:

Fallbericht und Literaturüberblick

Grisar J, Pietschmann P

Journal für Mineralstoffwechsel

2002; 9 (3), 19-21

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel

ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT
 **ÖGKM** 
FÜR KNOCHEN UND MINERALSTOFFWECHSEL

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

HEPARININDUZIERTE SCHWANGERSCHAFTSOSTEOPOROSE: FALLBERICHT UND LITERATURÜBERBLICK

HEPARIN-
INDUZIERTE
SCHWANGERSCHAFTS-
OSTEOPOROSE:
FALLBERICHT
UND LITERATUR-
ÜBERBLICK

Summary

Heparin-induced osteoporosis during pregnancy is a rare disease of bone metabolism leading to rapid bone loss and massive pain. Especially in young, female patients suffering from osteoporosis one should think of this disease. In this article we present a case of a young woman with multiple fractures of the spine postpartum.

KURZFASSUNG

Die heparininduzierte Schwangerschaftsosteoporose stellt eine seltene, aber zu raschem Knochenmasseverlust führende und mit massiven Schmerzen einhergehende Knochenstoffwechselerkrankung dar, an welche bei jungen Osteoporosepatientinnen stets gedacht werden sollte. In dem vorliegenden Fallbericht beschreiben wir eine junge Frau, die postpartum schwere Wirbelkörperfrakturen erlitt.

EINLEITUNG

Sekundäre Osteoporosen haben mannigfaltige Ursachen; eine seltene Form, an die man vor allem bei jungen (prämenopausalen) Frauen, bei denen eine Osteopenie/-porose vorliegt, denken muß, ist die (heparininduzierte) Schwangerschaftsosteoporose.

FALLBERICHT

Eine 32-jährige Patientin suchte mit massiven Schmerzen im Brust- und Lendenwirbelsäulenbereich sowie im Bereich des Os sacrum unsere

Ambulanz auf. Die Vorgeschichte war bis auf eine Tonsillektomie unauffällig. Vier Monate vor der Erstbegutachtung erlitt die Patientin im 7. Schwangerschaftsmonat eine Beckenvenenthrombose links, die mit niedermolekularem Heparin und postpartum mit Acenocumarol behandelt wurde. Seit etwa der gleichen Zeit klagte die Patientin über Rückenschmerzen. Postpartum angefertigte Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule zeigten osteoporotische Wirbelkörperfrakturen von Th12 und L2–L4 (Abb. 1). Die Patientin wurde deshalb mit einem Stützmitter versorgt.

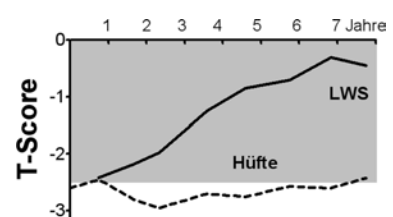
Abbildung 1: Multiple Wirbelkörperfrakturen im Bereich der unteren Brust- und der Lendenwirbelsäule sechs Jahre nach Erstmanifestation der heparininduzierten Schwangerschaftsosteoporose.



Die laborchemischen Analysen zeigten ein normales Serum-Kalzium und -Phosphat (Ca 2,23 mmol/l, PO₄ 1,37 mmol/l) bei gleichzeitig verminderter Kalzium- und Phosphat-Ausscheidung im 24-Stunden-Harn. Im Blutbild fanden sich eine mäßiggradige normochrome, normozytäre Anämie und eine geringe Thrombozytose bei unauffälligem Differentialblutbild und unauffälliger Elektrolyse. TSH und freies T₄ waren ebenso wie Parathormon und 25-OH Vitamin-D Spiegel im Normbereich, das Osteocalcin war erhöht (40,7 ng/ml, Normalbereich 7–31 ng/ml). Eine Knochendichtemessung zeigte im Bereich des Schenkelhalses eine Osteoporose (T-Score von –2,6). Auf eine Messung im Bereich der Lendenwirbelsäule mußte aufgrund des Gipsmieders verzichtet werden. Ein Laktose-H₂-Atemtest ergab eine Laktoseintoleranz.

Als spezifische Therapie erhielt sie anfänglich Calcitonin, Kalzium und Vitamin D und in der Folge Alendronat und Calcitriol. Seit Beginn der Bisphosphonattherapie kam es zu keinem Neuauftreten von Wirbelkörperfrakturen mehr, ebenso lagen die Osteocalcinwerte durchwegs im Normbereich, was für eine Normalisierung des Knochenumbaus spricht. Während es im Bereich der Lendenwirbelsäule zu einer stetigen Zunahme der Knochendichte kam (Abb. 2), zeigten serielle Knochendichtemessungen (über einen Beobachtungszeitraum von 93 Monaten) am Schenkelhals immer Werte um einen T-Score von –2,5.

Abbildung 2: T-Score-Werte der seriellen DEXA-Messungen im Verlauf.



* Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien;

** Institut für Pathophysiologie, Universität Wien

DISKUSSION

Die genaue Ursache dieser ausgeprägten prämenopausalen Osteoporose ist wohl am ehesten in einer Kombination von Schwangerschaft/Stillperiode und Heparintherapie zu suchen, wobei die bei der Patientin bestehende Laktoseintoleranz eine zusätzliche Rolle spielen dürfte.

Bereits Nordin und Roper beschrieben im Jahre 1955 an 4 Frauen, die postpartal an schweren Lumbalgien litten, den Zusammenhang von Schwangerschaft und Osteoporose [1], wobei sie diese auf den gesteigerten Kalziumbedarf und die erhöhte Cortisolproduktion zurückführten. In weiterer Folge wurden die „Schwangerschaftsosteoporose“ und die mit ihr einhergehenden Veränderungen des Knochenstoffwechsels mehrfach untersucht. Die Schwangerschafts-assoziierte Osteoporose ist eine seltene Erkrankung, die genaue Inzidenz ist unbekannt [2]. Black und Mitarbeiter zeigten in einer Studie an zehn Frauen, daß im Vergleich zu Vorwerten vor der Schwangerschaft die Knochendichtewerte postpartal signifikant niedriger waren. Weiters kam es im Verlauf der Schwangerschaft zu einer signifikanten Erhöhung von Knochenformations- und -resorptionsmarkern in Serum und Harn [3] und somit zu einer sogenannten „high turnover“-Situation. Bestehen außer der Schwangerschaft keine Risikofaktoren für eine Osteoporose, kommt es postpartal rasch wieder zu einem Anstieg der Knochendichte [4].

Belegt wurde auch der in unserem Fallbericht vorliegende Einfluß der Kombination von Schwangerschaft, Thrombose und Heparintherapie, während die alleinige Gabe von Heparin (ohne Schwangerschaft), genauso wie von Coumarinderivaten [5], ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose darstellt [1, 6]. In einer prospektiven Studie an 28 Patientinnen, die wäh-

rend der Schwangerschaft Heparin erhielten, kam es bei 36% der Frauen zu einer signifikanten Verminderung der Knochendichte, welche auch noch ein halbes Jahr nach Beendigung der Schwangerschaft zu beobachten war. In der Kontrollgruppe (ohne Heparintherapie) war keine signifikante Veränderung der Knochendichte festzustellen. In dieser Arbeit wurde auch untersucht, ob die Osteoporose-Gefahr mit der Höhe der Heparindosis assoziiert ist; diesbezüglich scheint kein Unterschied zwischen der Gabe von hochdosiertem (23.000–50.000 I.E./Tag) und niedrigdosiertem (12.000–21.000 I.E./Tag) unfraktioniertem Heparin zu bestehen [7]. In einer weiteren Querschnittsstudie betrug die Inzidenz der Osteoporose in der Schwangerschaft oder im Wochenbett 2,2% [8]. Monreal und Mitarbeiter verglichen die Auswirkungen von unfraktioniertem Heparin und niedermolekularem Heparin bei Patienten mit venösen Thrombosen bezüglich der Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen. Jene Gruppe, die unfraktioniertes Heparin erhielt, entwickelte mehr Wirbelkörperfrakturen, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (15% vs. 2,5%) [9]. In der gleichen Studie hatte die Gabe von Kalzium oder Vitamin D keinen Einfluß auf das Risiko der Entstehung einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose.

Die genaue Ursache der heparininduzierten Osteoporose bleibt weiterhin unklar; die Spekulationen reichen von heparininduzierter Vitamin D-Defizienz über die starke Affinität von Heparin zu Kalzium-Ionen bis zu einem Eingriff in den Parathormonstoffwechsel [7, 8]. De facto führt Heparin in vitro aufgrund seiner Eigenschaft als Chelatbildner zu einer verminderten Konzentration an ionisiertem Kalzium, die so entstandene Hypokalzämie könnte eine Parathormonstimulierung und in weiterer Folge eine Osteoklastenaktivierung bewirken [10]. Im Tiermodell beschleunigte Heparin die Knochen-

resorption, möglicherweise über Fibroblast Growth Factor und die Aktivierung von Osteoklasten [11] und hemmte außerdem die Knochenformation bei neugeborenen Mäusen und die DNA-Synthese in Rattencalvarien [10, 12].

Im Vergleich dazu scheint die Laktoseintoleranz von geringerer pathogenetischer Bedeutung zu sein. Eine finnische Studie an 2025 perimenopausalen Frauen ergab eine geringfügig reduzierte Knochendichte bei Patientinnen mit Laktoseintoleranz, wahrscheinlich bedingt durch die verminderte Kalziumaufnahme [13], welche zu einem erhöhten Knochenstoffwechsel führt [14]. Der Zusammenhang mit Wirbelkörperfrakturen wurde aber nie schlüssig bewiesen.

Zusammenfassend kann die Gabe von Heparin während der Schwangerschaft wie bei unserer Patientin eine schwere, rasch auftretende Osteoporose verursachen. Patientinnen mit ausgeprägten Dorsolumbalgien unter diesen Bedingungen müssen daher unbedingt entsprechend abgeklärt werden. Die diagnostischen und therapeutischen Optionen sind während der Gravidität naturgemäß eingeschränkt. Sie sind aber postpartum voll auszunutzen, obwohl derzeit noch keine therapeutischen Studienergebnisse für die spezielle Situation vorliegen.

Literatur:

1. Nordin BEC, Roper A. Post-pregnancy osteoporosis – a syndrome? *Lancet* 1955; 268: 431–4.
2. Liel Y, Atar D, Ohana N. Pregnancy-associated osteoporosis: preliminary densitometric evidence of extremely rapid recovery of bone mineral density. *South Med J* 1998; 91: 33–5.
3. Black AJ, Topping J, Durham B, Farquharson RG, Fraser WD. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 557–63.
4. Phillips AJ, Ostlere SJ, Smith R. Pregnancy-associated osteoporosis: does the skeleton recover? *Osteoporos Int* 2000; 11: 449–54.
5. Resch H, Pietschmann P, Krexner E, Willvonseder R. Decreased peripheral bone mineral content in patients under anticoagulant therapy with phenprocoumon. *Eur Heart J* 1991; 12: 439–41.

6. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, Brill-Edwards P, Burrows R, Coates G et al. Heparin effect on bone density. *Thromb Haemost* 1990; 64: 286–9.
7. Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, LoVerde ME, Heddleston LN, Lear JL et al. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 862–9.
8. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1265–70.
9. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with

venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994; 71: 7–11.
10. Avioli LV. Heparin-induced osteopenia: an appraisal. *Adv Exp Med Biol* 1975; 52: 375–87.
11. Fuller K, Chambers TJ, Gallagher AC. Heparin augments osteoclast resorption-stimulating activity in serum. *J Cell Physiol* 1991; 147: 208–14.
12. Hurley MM, Kream BE, Raisz LG. Structural determinants of the capacity of heparin to inhibit collagen synthesis in 21-day fetal rat calvariae. *J Bone Miner Res* 1990; 5:1127–33.
13. Honkanen R, Pulkkinen P, Jarvinen R, Kroger H, Lindstedt K, Tuppurainen M et al. Does lactose intolerance predispose to low

bone density? A population-based study of perimenopausal Finnish women. *Bone* 1996; 19: 23–8.

14. Pietschmann P, Knoflach P, Woloszczuk W. Increased serum osteocalcin levels in patients with lactase deficiency. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 72–4.

Korrespondenzadresse:

*Dr. Johannes Grisar
Universitätsklinik für Innere Medizin III,
Klinische Abteilung für Rheumatologie
A-1090 Wien,
Währinger Gürtel 18–20
e-mail:
johannes.grisar@akh-wien.ac.at*

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2011)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
